

Bezdech senny jako czynnik ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową

Sleep apnea as a risk factor in patients with coronary artery disease

Joanna Berner, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Bezdech senny to występowanie minimum 10-sekundowych przerw między kolejnymi oddechami lub spłylenie oddechu poniżej 50% wartości przepływu wyjściowego podczas snu. Najczęstszym typem bezdechu sennego jest obturacyjny bezdech senny, który występuje w 90% przypadków. Wyróżnia się także bezdech centralny, spowodowany zaburzeniami napędu oddechowego, oraz postać mieszaną. Bezdech senny jest zjawiskiem dość powszechnym, jednak większa część przypadków pozostaje niezdiagnozowana. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania chorób układu krążenia, neurologicznych, a także zaburzeń metabolicznych należy rozszerzyć diagnostykę w kierunku zaburzeń oddychania w czasie snu. W niniejszym artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat bezdechu sennego jako czynnika ryzyka oraz czynnika rokowniczego u pacjentów z chorobą wieńcową z zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

Słowa kluczowe: bezdech senny, choroba wieńcowa

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 157–163)

Wstęp

Bezdech senny to występowanie podczas snu przez co najmniej 10 sekund przerw między kolejnymi oddechami lub spłylenie oddechu poniżej 50% wartości przepływu wyjściowego. Zaburzenia oddychania w czasie snu częściej występują u pacjentów z chorobami serca i naczyń, na przykład w niewydolności krążenia, chorobie niedokrwiennej serca, nadciśnieniu tętniczym czy migotaniu przedsionków. Czynniki predysponującymi do wystąpienia tego typu zaburzeń są: otyłość, palenie tytoniu, zmiany anatomiczne dróg oddechowych (skrzywienie przegrody nosa, polipy nosa, powiększenie migdałków podniebiennych), deformacje twarzoczaszki, płęć męska, niedoczynność tarczycy, akromegalia. Natomiast do czynników nasilających objawy towarzyszące bezdechowi sennemu należą leki nasenne i uspokajające, powodujące fałszywe poczucie poprawy poprzez ułatwienie zasypiania. Benzodiazepiny, redukując

fazę snu REM, paradoksalnie pogłębiają problem bezdechów sennych [1–3].

Najczęstszym typem bezdechu sennego jest **obturacyjny bezdech senny (OSA, obstructive sleep apnea)**, który występuje w 90% przypadków. Jest on wywołany wiotczeniem mięśni gardła i języka podczas snu, a także spadkiem napięcia mięśniówki podniebienia miękkiego, co powoduje ograniczenie lub całkowite zablokowanie przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe. Występuje także **bezdech centralny (CSA, central sleep apnea)**, spowodowany zaburzeniami napędu oddechowego. Zaburzenia te wywołują spadek pobudliwości chemoreceptorów, w wyniku czego dochodzi do hipowentylacji pęcherzyków płucnych. Proces ten może prowadzić także do zaburzeń czynności oddechowej pod postacią oddechu Cheyne'a-Stokesa [1]. **Postać mieszaną** bezdechu sennego (**MSA, mixed sleep apnea**) rozpoznaje się, gdy stwierdzone jest współwystępowanie obu typów zaburzeń oddychania w czasie snu.

Zaburzenia oddychania w czasie snu wydają się zjawiskiem dość powszechnym. Szacuje się, że dotyczą około 9% kobiet i 24% mężczyzn [4]. Jednak, jak dotąd, w Polsce prawidłowo zdiagnozowanych jest tylko około 10% mężczyzn i mniej niż 1% kobiet. Znaczenie bezdechu sennego w różnych populacjach pacjentów z problemami kardiologicznymi pozostaje w trakcie badań. W poniższym opracowaniu przedstawiono obecny stan wiedzy na temat bezdechu sennego jako czynnika ryzyka oraz czynnika rokowniczego u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) z zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

Diagnostyka i leczenie bezdechu sennego

„Złotym standardem” w diagnozowaniu bezdechu sennego jest polisomnografia. Badanie to umożliwia ocenę oddychania w czasie snu wraz z pulsoksymetrią, analizę zależności występowania bezdechów od pozycji w czasie snu, ocenę elektrokardiograficzną (EKG) oraz ocenę wybranych parametrów neurologicznych (hipnogram). Dzięki badaniu polisomnograficznemu uzyskuje się także wskaźnik liczebności bezdechów sennych (AHI, *apnea/hypopnea index*). Umożliwia on sklasyfikowanie bezdechu sennego jako postać łagodną ($AHI \geq 5$ i < 15), umiarkowaną ($AHI 15-30$) lub ciężką ($AHI > 30$). Rozpoznanie bezdechu sennego dokonuje się w dwóch przypadkach: na podstawie wartości AHI wynoszącego ponad 5 oraz występowania objawów klinicznych (głośniego chrapania, które budzi w nocy, problemów z zasypianiem, nadmiernej senności w ciągu dnia) lub na podstawie wartości AHI przekraczającej 15, bez obecności objawów.

Leczenie bezdechu sennego polega na zaleceniu zmniejszenia masy ciała, konsultacji laryngologicznej w celu wyeliminowania anatomicznych przyczyn bezdechów, stosowaniu ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*), farmakologicznej stymulacji ośrodka oddechowego oraz wszczępieniu rozrusznika nerwu błędnego w przypadku centralnej postaci bezdechu [5].

Bezdech senny a schorzenia kardiologiczne

Bezdech senny występuje znacznie częściej u pacjentów z chorobami serca i naczyń, między innymi z CAD czy nadciśnieniem tętniczym. Pacjenci ci są obarczeni zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu z przyczyn sercowych, także w czasie snu [2]. Jak ukazano na rycinie 1, u osób z rozpoznanymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (SDB, *sleep disordered breathing*) dochodzi do zahamowania aktywacji chemoreceptorów, odpowiadających między innymi za regulację czynności pracy serca. Prowadzi to do wzmoczonej reakcji naczyniowej, która powoduje skurcz naczyń wieńcowych i niedotlenienie mięśnia sercowego, które może być przyczyną nagłego zgonu sercowego. Za-

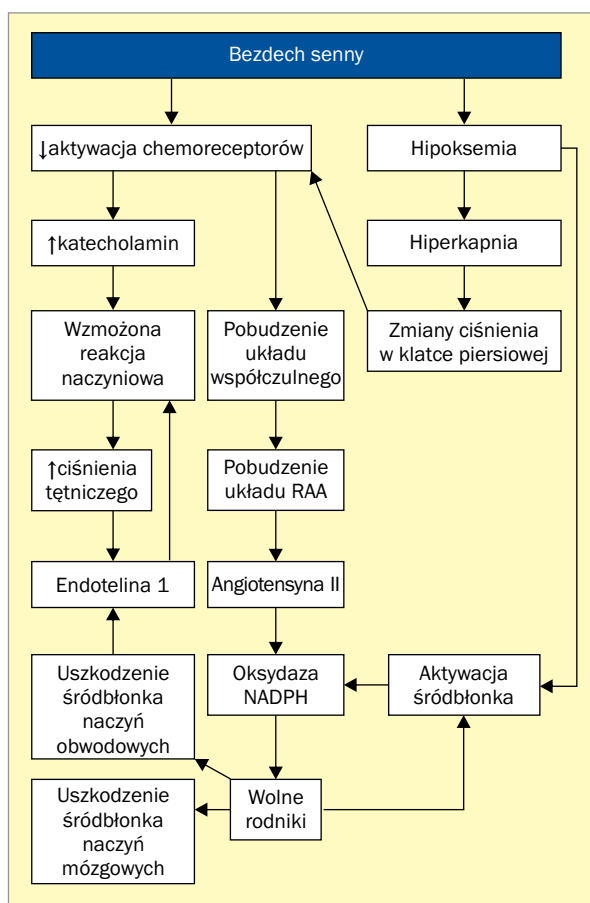
hamowanie procesu aktywacji chemoreceptorów wzmacnia pobudzenie układu współczulnego. Może to skutkować groźnymi dla życia komorowymi zaburzeniami rytmu serca, których najgroźniejszym powikłaniem jest zgon.

W tabeli 1 zawarto listę przeprowadzonych dotychczas badań dotyczących bezdechu sennego jako czynnika rokowniczego i predysponującego do schorzeń kardiologicznych, neurologicznych oraz zaburzeń metabolicznych [6–12].

Bezdech senny a choroba wieńcowa

Częstość występowania bezdechu sennego u osób z CAD jest większa niż u osób bez wcześniejszej choroby wieńcowej. W wyniku hipoksji dochodzi do niedotlenienia mięśnia sercowego, uszkodzenie śródbłonna naczyń wieńcowych powoduje zwiększenie wydzielania endoteliny 1, co z kolei prowadzi do reakcji naczynioskurczowej i pogorszenia przepływu krwi przez naczynia krwionośne.

W badaniu *The Sleep Heart Health Study* [7] udowodniono zależność między OSA a CAD. W badaniu wzięły udział 4422 osoby powyżej 40. roku życia (1927 mężczyzn oraz 2495 kobiet). Każdego z badanych poddano badaniu



Rycina 1. Schemat wpływu bezdechu sennego na komórki organizmu człowieka (na podstawie [6]); RAA — renina–angiotensyna–aldosteron; NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) — dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy

Tabela 1. Wykaz dotychczasowych badań nad bezdechem sennym jako czynnikiem rokowniczym i predysponującym do schorzeń kardiologicznych, neurologicznych oraz zaburzeń metabolicznych [6–12]

Nazwa badania	Badana grupa	Wyniki
<i>The Sleep Heart Health Study</i> – OSA a CAD i HF [7]	4422 osoby (K = 2495, M = 1927) > 40. rż., bez rozpoznanej wcześniej CAD czy HF	<i>Follow-up</i> – mediana 8,7 roku OSA czynnikiem ryzyka CAD ($p = 0,046$), MI, zaostrzeń HF ($p = 0,03$), zgonu sercowego u mężczyzn < 70 rż.
<i>Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension</i> [8]	Grupa z badania <i>The Sleep Heart Health Study</i>	Zależność między nadciśnieniem tętniczym a SDB ($p = 0,005$)
<i>The Winsconsin Sleep Cohort Study</i> [9]	709 osób (w tym 45% kobiet)	AHI 0,1–4,9; OR = 1,42 (95% CI 1,13–1,78), AHI 5–14,9; OR = 2,03 (95% CI 1,29–3,17), AHI > 15; OR = 2,89 (95% CI 1,46–5,64)
<i>Cerebrovascular consequences of OSA</i> [6]	Grupa z badania <i>The Sleep Heart Health Study</i>	Zależność między AHI a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu ($p = 0,016$)
<i>Circulating cardiovascular risk factors in OSA</i> [10]	220 pacjentów badanych przed terapią za pomocą CPAP i miesiąc po niej	Stężenia aktywowanych czynników krzepnięcia XIIa, VIIa, TAT i sP-sel są podwyższone u pacjentów z OSA i nie obniżają się po CPAP; stężenie cholesterolu całkowitego zmniejsza się po miesiącu stosowania CPAP ($p = 0,001$) – redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego o 15%
<i>Metabolic risk factors for vascular disease in OSA</i> [11]	42 mężczyzn (badana grupa – 21; grupa kontrolna – 21)	Pacjentów z OSA cechują zwiększona insulinooporność ($p = 0,02$) oraz wyższe stężenia insuliny ($p = 0,02$); stwierdzono zależność między występowaniem OSA a stężeniami cholesterolu całkowitego ($p = 0,049$) i frakcji LDL ($p = 0,044$)
<i>Evidence of lipid peroxidation in OSA</i> [12]	114 pacjentów z OSA (55 bez CAD, 59 z CAD), 30 pacjentów bez OSA	Występowanie cukrzycy typu 2: +OSA/–CAD v. +OSA/+CAD ($p = 0,02$), grupa kontrolna v. +OSA/+CAD ($p = 0,08$); potwierdzono nasilenie stresu oksydacyjnego u pacjentów z OSA
<i>HDL dysfunction in OSA</i> [13]	128 pacjentów z OSA, 82 osób z grupy kontrolnej	Istotne zaburzenia wartości cholesterolu frakcji HDL u pacjentów z OSA ($p < 0,01$); AHI jest główną determinantą zaburzeń
Wpływ bezdechu sennego na mięsień sercowy po MI [14]	56 pacjentów (29 z bezdechem sennym)	Mniejszy odsetek uratowanych kardiomiocytów u pacjentów z bezdechem ($p < 0,001$), mniejsza redukcja obszaru zawału 3 miesiące po MI ($p < 0,001$), niższa frakcja wyrzutowa lewej komory ($p = 0,023$) niż w grupie kontrolnej

OSA (obstructive sleep apnea) – obturacyjny bezdech senny; CAD (coronary artery disease) – choroba wieńcowa; HF (heart failure) – niewydolność serca; K – kobieta; M – mężczyzna; MI (myocardial infarction) – zawał serca; SDB (sleep disordered breathing) – zaburzenia oddychania w czasie snu; AHI (apnea/hypopnea index) – wskaźnik liczebności bezdechów sennych; OR (odds ratio) – iloraz szans; CI (confidence interval) – przedział ufności; CPAP (continuous positive airway pressure) – ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych; TAT (thrombin-antithrombin) – kompleks trombina-antytrombina; sP-sel (soluble P-selectin) – rozpuszczalna selektyna P; LDL (low-density lipoprotein) – lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (high-density lipoprotein) – lipoproteiny o wysokiej gęstości

polisomnograficznemu i obserwacji przez średnio 8,7 roku. W trakcie obserwacji u 473 pacjentów wystąpiły objawy CAD, w tym u 76 stwierdzono zaostrzenia powikłane zgonem sercowym, u 185 rozpoznano zawał serca, a u 212 osób wykonano plastykę naczyń wieńcowych. Wyniki badania potwierdzają opisywaną zależność między OSA a CAD, jednak tylko u mężczyzn poniżej 70. roku życia (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 1,10; 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval] 1,00–1,21). Udowodniono, że w populacji mężczyzn między 40. a 70. rokiem życia z AHI większym lub równym 30 pełnoobjawowa CAD rozwijała się o 68% częściej niż u pacjentów z AHI poniżej 5 ($p = 0,046$), częściej też chorzy ci byli hospitalizowani z powodu zaostrzeń CAD i niewydolności serca (HR 1,13, 95% CI 1,02–1,26; $p = 0,03$). U mężczyzn z AHI przekraczającym 30 objawowa niewydolność serca rozwijała się o 58% częściej niż u tych z AHI poniżej 5 (HR = 1,58, 95% CI 0,93–2,66).

Podsumowując, bezdech senny był związany z płcią męską, wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index), wyższym ciśnieniem skurczowym, niższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (high-density lipoprotein) oraz wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2.

Bezdech senny a nadciśnienie tętnicze

Fizjologicznie ciśnienie tętnicze obniża się w czasie snu. U osób z bezdechem sennym dochodzi do fragmentacji snu, gdyż bezdechy często prowadzą do przebudzenia. Zaburzenia oddychania w czasie snu są także przyczyną braku fazy snu głębokiego. Zmiany te są powodem ograniczenia nocnej regulacji ciśnienia i w konsekwencji prowadzą do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jak przedstawiono na rycinie 1, w wyniku hipoksemii i hiperkapnii dochodzi do gwałtownych zmian ciśnienia w klatce piersiowej, co wraz z odpowiedzią

ze strony chemoreceptorów prowadzi do wzmożonej reakcji naczyniowej i skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego. Aktywacja śródbłonna i produkcja wolnych rodników prowadzą do obniżenia stężenia tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), co pogłębia dysfunkcję baro- i chemoreceptorów i również przyczynia się do wzrostu ciśnienia [2, 6].

W badaniu *The Sleep Heart Health Study* przeprowadzono także ocenę zależności między występowaniem nadciśnienia tętniczego a bezdechem sennym [8]. Uzyskane wyniki wykazują istotną zależność między SDB a nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,005$) u pacjentów w średnim oraz podeszłym wieku, bez różnic między płcią męską i żeńską czy ze względu na pochodzenie etniczne. U pacjentów z AHI większym niż 30 nadciśnienie tętnicze rozwijało się częściej oraz było bardziej nasilone niż u pacjentów z AHI poniżej 1,5 (OR = 1,37; 95% CI 1,03–1,83; $p = 0,005$).

W badaniu *The Winsconsin Sleep Cohort Study* [9] wzięło udział 709 pacjentów (45% kobiet, średnia wieku – 46 ± 7 lat). U każdego z nich wykonano polisomnografię, a następnie, po 4 latach, oceniano stan zdrowia. W tym czasie w badanej grupie zaobserwowano spadek średniego ciśnienia tętniczego z wartości 125/82 mm Hg do 123/79 mm Hg, a także wzrost rozpoznawalności nadciśnienia tętniczego stopnia II oraz stopnia III, z 28% do 31%. Wykazano wzrost ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego zależnie od wartości AHI – u osób z AHI 0,1–4,9 i OR równym 1,42 (95% CI 1,13–1,78), AHI 5–14,9 i OR równym 2,03 (95% CI 1,29–3,17) oraz AHI ponad 15 i OR równym 2,89 (95% CI 1,46–5,64). W badaniu tym nadciśnienie tętnicze rozpoznawano w przypadku wartości ciśnienia przekraczających 140/90 mm Hg. Jednak wykazano, że w przypadku stosowania granicznej wartości ciśnienia wynoszącej 160/100 mm Hg istotność statystyczna uzyskanych wyników nie ulega zmianie. Udowodniono zależność między SDB a nadciśnieniem tętniczym w przedziale wartości ciśnienia tętniczego od 130/85 mm Hg do 180/110 mm Hg. U pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym o 48% częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze.

Bezdech senny a zawał serca

Omówiony wcześniej mechanizm rozwoju niedokrwienia mięśnia sercowego ma także wpływ na częstość i rozległość zawałów serca u pacjentów z SDB.

W badaniu Buchnera i wsp. [14], przeprowadzonym w grupie 56 pacjentów z pierwszym rozpoznaniem zawałem serca, w wieku 18–80 lat (46 mężczyzn, 10 kobiet), spośród których u 29 rozpoznano bezdech senny, wykazano, że SDB znacząco wpływają na przebudowę mięśnia sercowego objętego zawałem oraz na zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) po incydencie sercowym. Pacjentów ponownie zbadano 3 miesiące po wystąpieniu zawału. Stwierdzono, że u osób z rozpoznaniem bezdechem sennym obszar zawału był bardziej rozległy, a LVEF – niższa niż u osób niecierpiących

na bezdech senny (48% v. 54%; $p = 0,023$). W badaniu przeprowadzonym 3 dni po wykonanej angioplastyce tętnic wieńcowych obszar zawału był podobny w obu grupach – u pacjentów z bezdechem sennym oraz u osób bez SDB (wskaźnik uratowanego serca [MSI, *myocardial salvage index*] $40 \pm 12\%$ v. $40 \pm 14\%$; $p = 0,925$). Porównując obszar zawału po 3 dniach z obszarem po 3 miesiącach, stwierdzono istotne różnice między badaną grupą z bezdechem sennym a grupą kontrolną. U chorych z rozpoznanymi SDB obszar mięśniówki objętej zawałem był bardziej rozległy niż u osób niecierpiących na bezdech senny (MSI 52% v. 77%; $p < 0,001$). Pacjenci z bezdechem sennym zgłaszali także niższy poziom zadowolenia z wykonanej procedury angioplastyki ($p = 0,016$) oraz gorszą stabilizację objawów duszności i bólu w klatce piersiowej po 3 miesiącach od zawału, mimo adekwatnej farmakoterapii ($p = 0,037$). Badanie to przeprowadzono, korzystając z ankiety *The Seattle Angina Questionnaire*.

Według Nakashima i wsp. [15] OSA z AHI ponad 15 upośledza regenerację mięśniówki lewej komory, co skutkuje obniżeniem LVEF (Δ LVEF) $-0,3 \pm 9,6\%$ w porównaniu z $7,4 \pm 7,2\%$ ($p < 0,001$); regionalne zaburzenia kurczliwości (Δ RWM, *regional wall motion*) $0,26 \pm 1,04$ w porównaniu z $1,16 \pm 1,20$ ($p = 0,002$).

Bezdech senny a zaburzenia metaboliczne

Zaburzenia lipidowe

W przeprowadzonych badaniach [11–13] wykazano zależność między bezdechem sennym a zaburzeniami gospodarki lipidowej. U pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym wyższe są stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL przy jednocześnie niższej wartości cholesterolu frakcji HDL niż u osób niecierpiących na SDB. Zmiany te znacząco wpływają na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu.

W badaniu Lavie i wsp. [12] przebadano 144 osoby – 114 z rozpoznaniem bezdechem sennym, w tym 59 z rozpoznaną CAD (w wieku $58,5 \pm 11,3$; 83% mężczyzn) oraz 55 osób bez rozpoznanej CAD (w wieku $46,8 \pm 10,2$; 85,5% mężczyzn), i 30 osób bez bezdechu sennego jako grupę kontrolną (w wieku $42,9 \pm 13,8$; 90% mężczyzn). Hipercholesterolemię częściej rozpoznawano u osób z bezdechem sennym i CAD ($p = 0,03$), a także u osób z bezdechem sennym i CAD w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na bezdech senny, bez rozpoznanej CAD ($p = 0,03$).

W badaniu McArdle i wsp. [11] wzięło udział 42 mężczyzn w wieku $46 \text{ lat} \pm 10$, w tym 21 osób tworzyło grupę badaną (z rozpoznaniem OSA), a kolejne 21 stanowiło grupę kontrolną. Pacjenci byli w podobnym wieku, o zbliżonych masie ciała i BMI. Wykazano, że u osób płci męskiej z AHI ponad 15 rozpoznaje się więcej zaburzeń metabolicznych, tj. przypadków podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (uśredniona zmiana wyników [Δ MD, *mean*

difference] = 0,5; 95% CI 0,01–1,0; $p = 0,049$) i frakcji LDL (MD = 0,5; 95% CI 0,06–1,0; $p = 0,044$), zaburzenia gospodarki węglowodanowej (opisane poniżej), niż osoby z AHI wynoszącym mniej niż 5 (w przypadku doboru grup badanej i kontrolnej pod względem wieku i BMI). Nie stwierdzono zależności między SDB a stężeniami cholesterolu frakcji HDL ($p = 0,6$) oraz triglicerydów ($p = 0,5$).

Jednak Tan i wsp. [13] dowiedli, że u pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym obserwuje się także zaburzenia frakcji lipidowej (cholesterol frakcji HDL) ($p < 0,01$). W badaniu wzięło udział 128 pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym (80% mężczyzn, średnia wieku: $48,5 \pm 10,8$ roku) oraz 82 osoby z grupy kontrolnej (55% mężczyzn, średnia wieku: $43,4 \pm 11,6$ roku).

Peroksydacja lipidów u osób z OSA [12], spowodowana stresem oksydacyjnym, do którego dochodzi w mechanizmie przedstawionym na rycinie 1, przyczynia się do wzrostu zapadalności na schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Z przeprowadzonych przez Robinsona i wsp. badań [10] wynika, że stężenie cholesterolu całkowitego ulega istotnemu obniżeniu w wyniku stosowanego przez miesiąc leczenia bezdechu sennego metodą CPAP ($p = 0,001$), co przyczynia się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego o 15%.

Zaburzenia metabolizmu glukozy

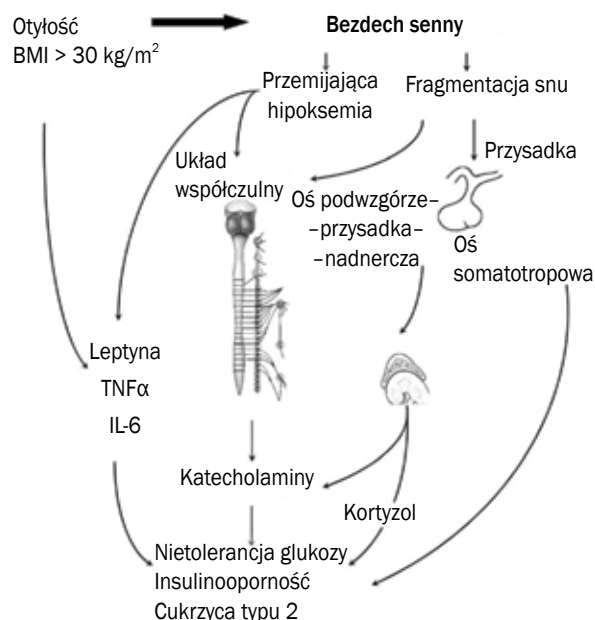
Cukrzycę stwierdza się u około 80% pacjentów z rozpoznaniem OSA, u których BMI przekracza 30 kg/m^2 [2]. McArdle i wsp. [11] dowiedli, że pacjenci z rozpoznaniem bezdechem sennym wykazują wyższą insulinooporność oraz większą zachorowalność na cukrzycę typu 2. Wykazano zależność między SDB a insulinoopornością (MD = 1,2; 95% CI 0,1–2,2; $p = 0,02$), a także stężeniem glukozy na czczo (MD = 0,3; 95% CI –0,02–0,6; $p = 0,07$). Wyniki badania wskazują także na podwyższone ryzyko metaboliczne wystąpienia insulinooporności (β coefficient = 1,13; 95% CI 0,10–2,16; $p = 0,03$) oraz rozwoju cukrzycy typu 2 ($p = 0,08$) u pacjentów z rozpoznaniem wcześniej bezdechem sennym. U pacjentów z rozpoznaniem CAD cierpiących na bezdech senny ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest istotnie podwyższone ($p = 0,02$) w porównaniu z osobami bez CAD [12].

Wśród pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym 80% to osoby otyłe, u których rozpoznano lub zostanie rozpoznana cukrzyca typu 2 związana z rozwojem insulinooporności [2]. Mechanizm prowadzący do rozwoju zaburzeń metabolizmu glukozy u pacjentów z bezdechem sennym przedstawiono schematycznie na rycinie 2.

Zaburzenia krzepnięcia

Wzrost stężenia czynników krzepnięcia prowadzi do zwiększenia krzepliwości krwi, co może skutkować udarem niedokrwiennym mózgu, zawałem serca, zatorowością płucną czy nagłym zgonem sercowym.

Z badania Robinsona [10], w którym wzięło udział 220 pacjentów w wieku $49,1 \pm 10,3$ roku, wynika, że stężenia



Rycina 2. Mechanizm rozwoju zaburzeń metabolizmu glukozy (na podstawie [16]); BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; TNFα (tumor necrosis factor alpha) – czynnik martwicy nowotworów alfa; IL-6 – interleukina 6

aktywowanych czynników krzepnięcia XIIa, VIIa, kompleksu trombina–antytrrombina (TAT, *thrombin-antithrombin*) oraz rozpuszczalnej selektyny P (sP-sel, *soluble P-selectin*) ulegają zwiększeniu u pacjentów z rozpoznaniem bezdechem sennym, w porównaniu z osobami bez SDB. Wartości czynników XIIa oraz VIIa ($p < 0,001$), sP-sel ($p = 0,005$), a także TAT ($p = 0,007$), mierzone przed zastosowaniem CPAP, były istotnie podwyższone w porównaniu z osobami bez SDB. Wartości wymienionych czynników nie obniżają się mimo zastosowania trwającego miesiąc leczenia bezdechu sennego metodą CPAP. Nie ma dostępnych badań, w których wykazano by zależność między wzrostem stężenia czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) czy czynników VII, VIII i XII a bezdechem sennym, a wyniki opisywanego badania [10] sugerują, że taka zależność nie występuje. Stężenia tych czynników pozostają w normie u pacjentów z SDB.

Bezdech senny a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Na rycinie 1 zilustrowano mechanizm powstawania uszkodzeń w śródbłonku naczyń mózgowych u osób z rozpoznaniem bezdechem sennym. Zmiany w śródbłonku wraz z opisanymi wyżej zaburzeniami krzepnięcia przyczyniają się do wzrostu ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego u osób z rozpoznanymi SDB [6, 10].

Obserwuje się silną zależność między ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu a wartością AHI u mężczyzn ($p = 0,016$) [6]. Pacjentów biorących udział w badaniu The

Sleep Heart Health Study monitorowano przez średnio 8,7 roku. U mężczyzn z AHI ponad 19 oraz obciążonych licznymi czynnikami ryzyka (otyłość, nikotynizm w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze w trakcie farmakoterapii) ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu wzrasta blisko 3-krotnie (HR = 2,86; 95% CI 1,1–7,4) oraz o 6% przy każdym wzroście AHI o 1 w przedziale 5–25. Zależności tych nie stwierdzono w badanej populacji kobiet, jednak ryzyko udaru dla obu płci jest podwyższone przy AHI ponad 25. Shahar i wsp. [17] wykazali, że u pacjentów z wysokimi wartościami AHI – w porównaniu z osobami, u których AHI nie przekroczyło wartości 25 – ryzyko wystąpienia udaru mózgu było znamienne wyższe (OR = 1,59; 95% CI 1,02–2,46; p = 0,03).

Podsumowanie

Bezdech senny stanowi poważny problem kliniczny, zwiększając ryzyko wystąpienia wielu chorób układu krążenia, a także schorzeń neurologicznych, zaburzeń lipidowych i metabolicznych. Rozszerzenie diagnostyki w kierunku bezdechu sennego należy rozważyć u osób obciążonych czynnikami ryzyka oraz z objawami zaburzeń snu, chrapania, nykturii czy nadmiernej senności w ciągu dnia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Sleep apnea is the presence of intervals between breaths during the sleep that last longer than 10 sec, or air-flow reduction up to 50%. The most common type of sleep apnea is the obstructive sleep apnea (90% of cases). The other types are: the central apnea caused by the disturbances of the respiratory drive and mixed sleep apnea. The sleep apnea is a common disorder but it remains underdiagnosed in most cases. Because of the increased risk of circulatory diseases, neurological diseases and metabolic disorders, the diagnostics for sleep disordered breathing, should be extended. The following article presents the current state of knowledge about the sleep apnea as the risk and prognostic factor in patients with coronary artery disease with preserved left ventricular systolic function.

Key words: sleep apnea, coronary artery disease

(Folia Cardiologica 2014; 9, 2: 157–163)

Piśmiennictwo

1. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr. i wsp. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 5: 263–276.
2. Hasić A., Szumowski Ł., Walczak F. Obturacyjny bezdech – senny zabójca. *Forum Med. Rodz.* 2012; 6: 103–114.
3. Salvage O.H., Cowie R.M. Sleep disordered breathing in heart failure. *Cardiology News* 2013; 7–10.
4. Young T., Palta M., Dempsey J. i wsp. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
5. Qaseem A., Holty C.J.E., Owens K.D. i wsp. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159: 471–483.
6. Durgan D.J., Bryan M.R. Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1: 1–14.
7. Gottlieb J.D., Yenokyan G., Newman B.A. i wsp. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352–360.
8. Nieto J.F., Young T.B., Lind B.K. i wsp. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
9. Peppard E. P., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1378–1384.
10. Robinson G.V., Pepperell J.C.T., Segal H.C. i wsp. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomized controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777–782.
11. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. a matched controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 190–195.
12. Lavie L., Vishnevsky A., Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123–128.
13. Tan K.C., Chow W.S., Lam J.C. i wsp. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006; 184: 377–382.
14. Buchner S., Satzl A., Debl K. i wsp. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 192–199.
15. Nakashima H., Katayama T., Takagi C. i wsp. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2317–2322.

16. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 1998–2007.
17. Shahar E., Whitney W. E., Redline S. i wsp. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
18. Savransky V., Nanayakkara A., Li J. i wsp. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1290–1297.
19. Peker Y., Hedner J., Kraiczi H., Loth S. Respiratory disturbance index an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2000; 162: 81–86.
20. Carpio C., Alvarez-Sala R., Garcia-Rio F. Epidemiological and pathogenic relationship between sleep apnea and ischemic heart disease. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 405827.
21. Kazimierzak A., Krzesiński P., Krzyżanowski K., Gielera G. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure: new trends in therapy. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 459613.
22. De Torres-Alba F., Gemma D., Armada-Romero E. i wsp. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 768064.

Komentarz



dr n. med. Jacek Wolf

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W ostatnich dwóch dekadach opublikowano wyniki licznych badań, na podstawie których jednoznacznie wykazano, że bezdech senny pogarsza profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Udowodniono związek przyczynowo-skutkowy między stopniem nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) a nadciśnieniem tętniczym. Uważa się, że OSA jest główną przyczyną niepowodzenia terapii hipotensyjnej, jak również odpowiada za rozwój nadciśnienia o potencjalnie odwracalnej przyczynie. Jednocześnie bezdech senny jest powszechnie rejestrowany u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca, udarami mózgu oraz nagłą śmiercią sercową, a zatem

schorzeniami warunkującymi największą liczbę przedwczesnych zgonów Polaków. Z uwagą zatem należy się przyrzeć artykułowi na temat bezdechu sennego, który został opublikowany w niniejszym wydaniu „Folia Cardiologica”.

Autorki pracy w sposób przejrzysty i systematyczny opisały tę powszechną dyssomnię, podkreślając jednocześnie fakt niskiej świadomości medycznej i przez to niedostatecznej rozpoznawalności bezdechu w różnych populacjach pacjentów. Fakt ten może mieć istotne znaczenie dla rokowania i strategii leczenia grupy chorych podanej w tytule pracy.

W opracowaniu tym w sposób szczegółowy przedstawiono rolę bezdechu sennego zarówno w kontekście choroby niedokrwiennej serca, jak i jej powikłań. Przytoczone dane z największych obserwacji chorych z bezdechem identyfikują bezdech o typie obturacyjnym jako niezależny, niekorzystny czynnik rokowniczy w tej licznej grupie pacjentów. Warto uzupełnić te dane również o wyniki mniejszych prac, które mogą mieć szczególne znaczenie dla klinicystów. Obserwacje zespołu Somersa [1], jak również wyniki polskich badań Szymańskiego i wsp. [2], podkreślają znaczenie diagnostyczne godziny, w której rozpoczyna się ból zawałowy. Prace te jednoznacznie pokazują, że stenokardia, która wybudza pacjenta ze snu, a jest skojarzona późniejszym rozpoznaniem ostrego incydentu wieńcowego, istotnie częściej zdarza się chorym z nierozpoznanym lub nieleczonym OSA. Fakt ten powinien być zatem prostą przesłanką kliniczną do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku śródsennych zaburzeń oddechu.

W omawianej pracy Autorki kilkakrotnie odwołały się do wielośrodkowego amerykańskiego badania *Sleep Heart Health Study (SHHS)*, które jest ważnym źródłem naszej wiedzy o chorobowości sercowo-naczyniowej w populacjach chorych z bezdechem. Wydaje się, że w późniejszych analizach danych SHHS wykazano jednak zróżnicowany wpływ wieku na chorobowość z powodu nadciśnienia tętniczego – ważnego czynnika ryzyka choroby wieńcowej [3]. Siła związku między bezdechem sennym a nadciśnieniem tętniczym jest zauważalna u młodszych pacjentów, natomiast u chorych po 60. roku życia taka zależność nie występuje. Co więcej, wyniki badań innych mniejszych obserwacji wskazują, że bezdech senny może mieć także przeciwny wpływ na rokowanie po zawale serca. Autorzy tych nie-licznych prac sugerują, że fakt rozpoznania bezdechu u osób w podeszłym wieku może się kojarzyć z pewną korzyścią w kontekście rokowania w chorobie niedokrwiennej serca, zaś u chorych młodszych jest czynnikiem obciążającym. Zjawisko to ma tłumaczyć fakt swoistego „kondycjonowania” czy hartowania kardiomiocytów nawracającymi okresami

hipoksemii w czasie snu, a w związku z tym również bardziej rozbudowana sieć naczyń obocznych, które udokumentowano u chorych obciążonych bezdechem.

W omawianym artykule na szczególną uwagę zasługuje akapit poświęcony ważnemu czynnikowi ryzyka występowania choroby wieńcowej, a mianowicie problemowi cukrzycy. Dotychczas w licznych pracach sugerowano większą insulinooporność i różnego rodzaju formy zaburzonej gospodarki węglowodanowej u pacjentów z bezdechem. Te doniesienia znalazły również odzwierciedlenie w niezwykle cennych danych Europejskiego Rejestru Chorych z Bezdechem Sennym (ESADA, *European Sleep Apnea Cohort*; dane pozyskane również z dwóch Ośrodków warszawskich), które zostaną opublikowane w czerwcu br. Analiza tego wieloośrodkowego rejestru z kilkunastu państw europejskich wykazuje, że fakt obecności nieleczzonego bezdechu jest częściej kojarzony z cukrzycą typu 2 niezależnie od innych czynników ryzyka, w tym otyłości. Również wyrównanie metaboliczne już zdiagnozowanej cukrzycy może podlegać niekorzystnym wpływom bezdechu sennego, zważywszy szczególnie na to, że chorych z ciężką postacią OSA cechuje najwyższy odsetek HbA_{1c} [4].

Omówione w artykule przez Joannę Berner i Małgorzatę Lelonek dane dotyczące konsekwencji nieleczzonego bezdechu sennego, chociaż wciąż pozostają przedmiotem licznych badań, jednoznacznie sugerują konieczność diagnostyki w tym kierunku i wdrożenia skutecznej terapii u wszystkich pacjentów ze schorzeniami serca i naczyń. Stanowisko to potwierdzono w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, panelu ekspertów amerykańskich dotyczącego postępowania w nadciśnieniu tętniczym (*Joint National Committee* 2003), jak również w zaleceniach *International Diabetes Federation* (IDF) z 2009 roku.

Piśmiennictwo

1. Kuniyoshi F.H., Garcia-Touchard A., Gami A.S. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 343–346.
2. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Hryniewicz-Szymanska A., Karpinski G., Opolski G. Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome at high clinical suspicion for obstructive sleep apnea syndrome. *Hellenic J. Cardiol.* 2013; 54: 348–354.
3. Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614–621.
4. Kent B.D., Grote L., Ryan S. i wsp. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014 May 15 (dostępne *on-line*: doi: 10.1378/chest.13-2403) [złożone do druku].